(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 529 887**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 11346**

(51) Int Cl³ : C 07 C 143/78; A 61 K 7/42; C 08 K 5/43.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 7 juillet 1983.

(30) **Priorité** LU, 8 juillet 1982, n° 84264.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 2 du 13 janvier 1984.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *Société anonyme dite : L'OREAL.* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** Gérard Lang, Alain Malaval et Gérard Malle.

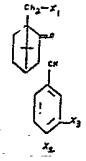
(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** D. A. Casalonga, Josse et Petit.

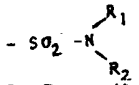
(54) Nouveaux sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre et leur application en tant que filtres UV, notamment dans des compositions cosmétiques.

(57) Nouveaux sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre et leur application en tant que filtres UV, notamment dans des compositions cosmétiques.

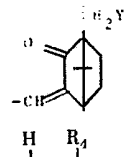
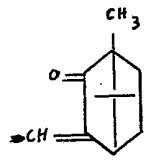
Les composés de l'invention ont pour formule :



dans laquelle X_1 = H ou Y; X_2 est hydrogène, halogène, alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou Y ou Z; X_3 est H, halogène, alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou Y ou Z; ou X_2 et X_3 forment ensemble un alkylidènedioxy à 1 ou 2 C; Y est



où R_1 est H, alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4; R_2 est H, alkyle ou alcényle, cycloalkyle, aryle ou aralkyle, R_1 et R_2 ne pouvant être ensemble hydrogène; Z désigne

Z_1 =  ou Z_2 = 

ou Z_3 = où R_3 est H, —CN ou —COR_5; R_4 est -COR_6, R_5 et R_6 étant alcoxy ou alkylamino en C_1-C_{20}, à condition que l'un des symboles X_1, X_2, X_3 soit différent des deux autres et que lorsque X_1 = H, X_2 et X_3 soient différents entre eux et ne puissent pas prendre les valeurs Z_2 et Z_3 l'un des deux étant obligatoirement Y ou Z_1; lorsque X_1 a la valeur Y, X_2 et X_3 soient différents de Y et ne puissent prendre simultanément la valeur Z_1, Z_2 ou Z_3.

Ces composés sont utiles en tant que filtres solaires dans des compositions cosmétiques.

FR 2 529 887 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

Nouveaux sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre et leur application en tant que filtres U.V., notamment dans des compositions cosmétiques.

La présente invention concerne de nouveaux sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre et leur utilisation en tant que filtres solaires, notamment dans le domaine cosmétique.

On sait que les radiations lumineuses comprises entre 280 et 400 nm permettent le brunissement de l'épiderme humain et que les rayons de longueurs d'onde comprises entre 280 et 320 nm connus sous la dénomination UV-B provoquent des érythèmes et des brûlures cutanées qui peuvent nuire au développement du bronzage.

On connaît déjà des composés actifs dans la zone de longueurs d'onde 280-320nm constitués par des dérivés du 3-benzylidène camphre portant un groupement acide sulfonique ou sulfonate de métal ou d'ammonium en position 10 du camphre ou en position 3' ou 4' du noyau benzénique décrits dans les brevets français n° 2 282 426 et 2 236 515.

Toutefois, si les rayons UV-B de longueurs d'onde comprises entre 280 et 320 nm jouent un rôle prépondérant dans la production de l'érythème solaire et doivent être filtrés, il n'en reste pas moins vrai que les rayons UV-A de longueurs d'onde comprises entre 320 et 400 nm provoquant le brunissement de la peau, sont susceptibles d'induire également une altération de celle-ci, notamment dans le cas d'une peau sensible ou d'une peau continuellement exposée au rayonnement solaire. Il peut donc être avantageux de filtrer l'ensemble du rayonnement de longueurs d'onde comprises entre 280 et 380 nm.

On sait par ailleurs que les constituants entrant dans les préparations cosmétiques ne possèdent pas toujours une stabilité suffisante à la lumière et qu'ils se dégradent sous l'action des radiations lumineuses.

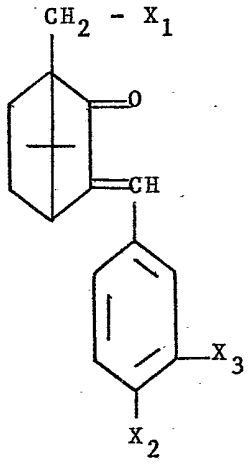
Par conséquent, il est souhaitable d'incorporer à ces préparations des composés susceptibles de filtrer les rayons UV et qui doivent présenter, outre de bonnes qualités de

filtration, une bonne stabilité et une solubilité suffisante dans les milieux habituellement utilisés en cosmétique et en particulier dans les huiles et graisses.

La demanderesse a découvert que certains sulfonamides dérivant du 3-benzylidène camphre sont d'excellents absorbeurs du rayonnement ultraviolet dans une large gamme de longueurs d'onde allant de 280 à 380 nm.

Ces composés présentent par ailleurs un excellent caractère liposoluble, une stabilité à la lumière et une stabilité thermique remarquables. Ces composés présentent également l'avantage de ne pas être toxiques ou irritants et d'avoir une parfaite innocuité vis-à-vis de la peau.

La présente invention a donc pour objet de nouveaux sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre de formule générale :

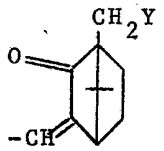


(I)

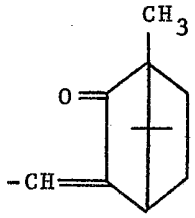
dans laquelle X_1 désigne un atome d'hydrogène ou le radical Y;
X_2 désigne un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou un radical Y ou Z;
X_3 désigne un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou un radical Y ou Z;
ou bien X_2 et X_3 forment ensemble un groupement alkylène dioxy dans lequel le groupe alkylène contient 1 ou 2 atomes de carbone;

Y désigne le groupement $-SO_2-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ dans lequel

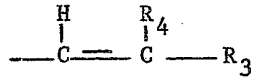
R_1 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4;
R_2 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcényle linéaire ou ramifié, cycloalkyle, aryle ou aralkyle, ces différents radicaux en C_1-C_{20} pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, alcoxy ou dialkylamino;
R_1 et R_2 ne pouvant désigner simultanément un atome d'hydrogène;
Z désigne un des groupements suivants :
Z_1 =



où Y a la signification mentionnée ci-dessus
ou Z_2 =



ou Z_3 =



dans lequel
R_3 désigne un atome d'hydrogène, un groupe -CN ou $-COR_5$ et
R_4 désigne un groupe $-COR_6$,
R_5 et R_6, identiques ou différents, étant des groupements alcoxy ou alkylamino en C_1-C_{20};
à la condition que l'un des symboles X_1, X_2 et X_3 soit différent des deux autres et que
a) lorsque X_1 désigne un atome d'hydrogène
X_2 et X_3 soient différents entre eux et ne puissent pas prendre les valeurs Z_2 et Z_3, l'un des deux ayant obligatoirement

la valeur Y ou Z_1;

b) lorsque X_1 a la valeur Y

X_2 et X_3 soient différents de Y et ne puissent pas prendre simultanément la valeur Z_1 ou Z_2 ou Z_3.

Quand X_1 désigne un atome d'hydrogène et X_3 a la valeur Y, X_2 est de préférence différent d'un atome d'hydrogène.

Le procédé de préparation des composés de formule I est un procédé en deux étapes utilisant comme produit de départ l'acide sulfonique correspondant aux sulfonamides recherchés, ou son sel alcalin.

La première étape consiste à préparer le chlorure de sulfonyle en faisant réagir l'acide sulfonique de départ ou son sel alcalin avec le pentachlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle en présence éventuellement d'un solvant inerte tel que les solvants chlorés.

Dans une seconde étape, on fait réagir une amine primaire ou secondaire $H-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ dans laquelle R_1 et R_2 ont les significations précitées, sur le chlorure de sulfonyle, en présence d'une base minérale ou organique pour capter l'acide chlorhydrique qui se forme, en présence éventuellement d'un solvant inerte tel que les solvants chlorés.

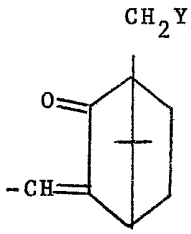
Selon la valeur de X_1, l'acide sulfonique de départ peut être obtenu de la manière suivante :

a) <u>lorsque X_1 désigne un atome d'hydrogène</u>

1°) X_2 ou X_3 désigne Y

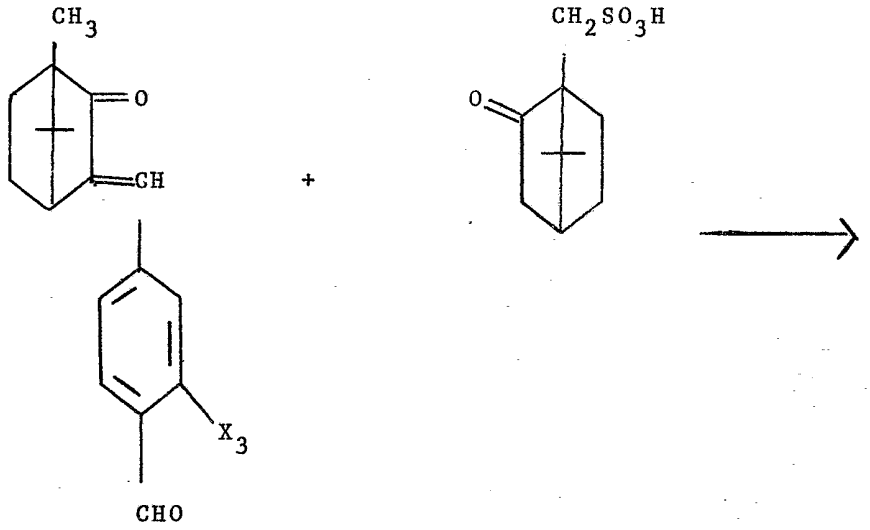
L'acide sulfonique de départ est préparé comme décrit dans les brevets français 2 282 426 et 2 236 515, dans la demande de brevet français 2.237.882 et dans la demande de brevet français 2.430.938, c'est-à-dire que l'on fait réagir, selon la méthode de Haller, un aldéhyde aromatique sur le sel sodique du camphre dans un solvant anhydre et l'on effectue ensuite la sulfonation à l'aide de H_2SO_4 concentré, d'oléum ou d'acide chlorosulfonique.

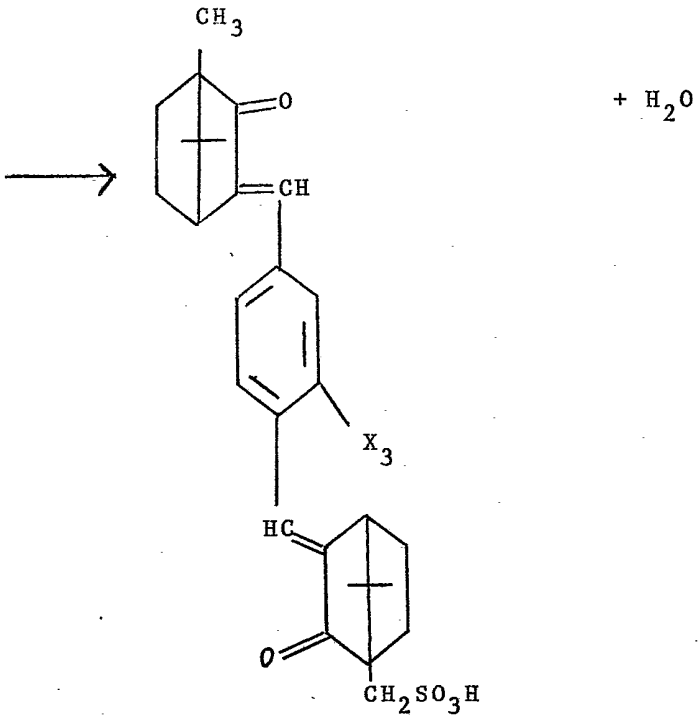
2°) X_2 ou X_3 désigne Z_1 =



L'acide sulfonique de départ est préparé selon le schéma réactionnel :

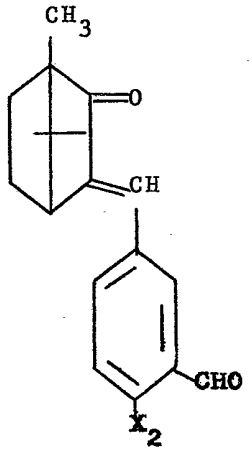
α) Si $X_2 = Z_1$





β) Si $X_3 = Z_1$

On applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire celui de formule :



Ce type de réaction peut se faire dans un solvant anhydre, de préférence aprotique, en présence d'une base organique telle qu'un alcoolate alcalin ou d'une base minérale comme un amidure ou un hydrure alcalin en éliminant l'eau formée. Dans

certains cas, il est également possible de travailler dans un solvant non miscible à l'eau en présence de solutions aqueuses de soude ou de potasse.

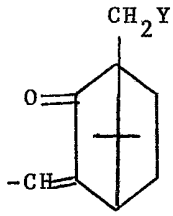
b) lorsque X_1 a la valeur Y

il faut distinguer quatre cas :

1°) X_2 et X_3 sont différents de Y et de Z et désignent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy inférieur en C_1-C_4.

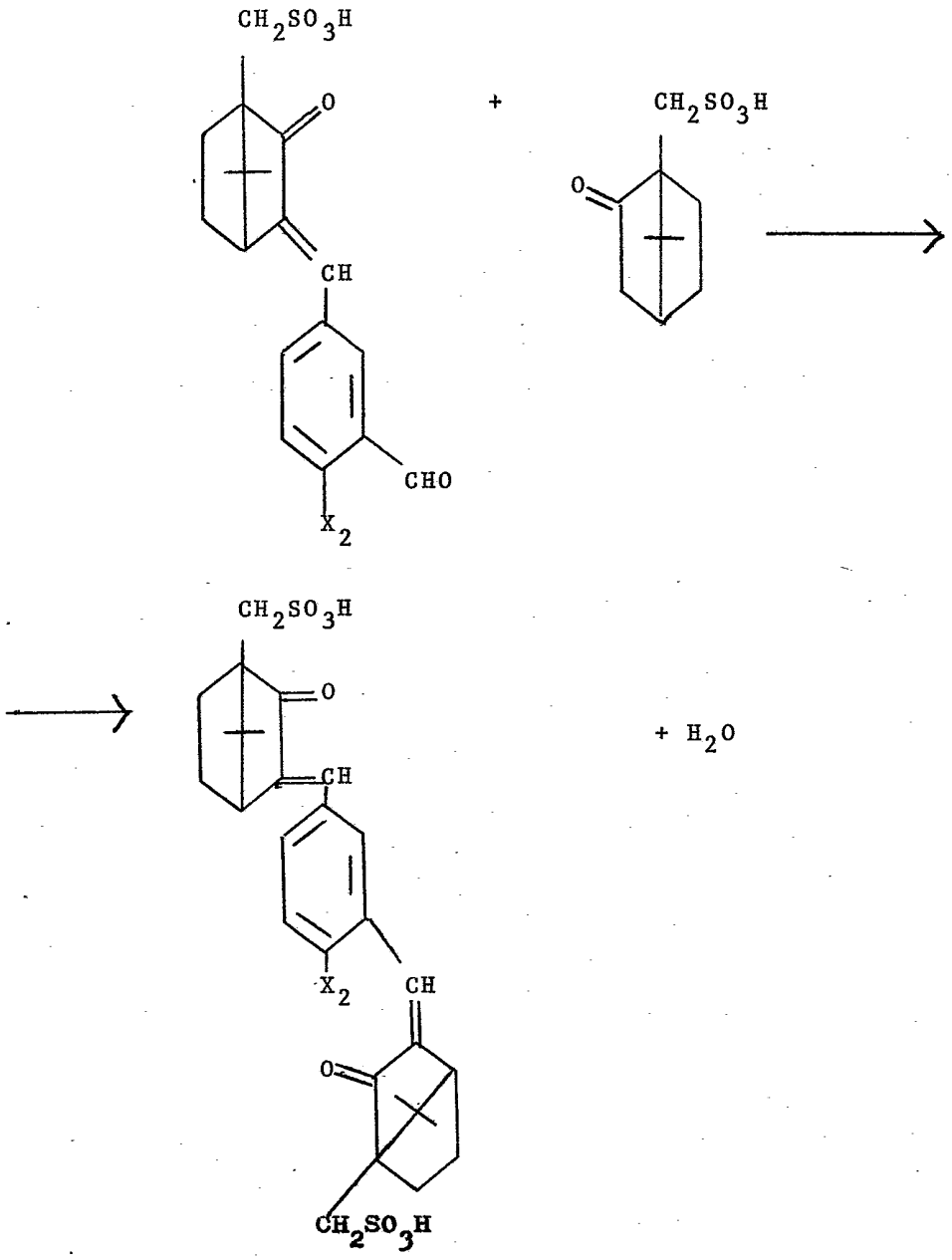
Dans ce cas, l'acide sulfonique de départ est préparé comme indiqué dans le brevet français 2 282 426, dans la demande de brevet français 2.237.882 et dans la demande de brevet français 2.430.938, c'est-à-dire que l'on fait réagir un aldéhyde aromatique sur l'acide camphosulfonique en présence d'une base forte comme le méthylate de sodium.

2°) X_2 ou X_3 a la valeur Z_1 =



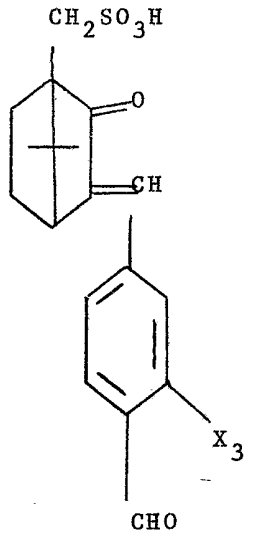
L'acide sulfonique de départ peut être préparé selon les procédés ci-après :

α) Si $X_3 = Z_1$

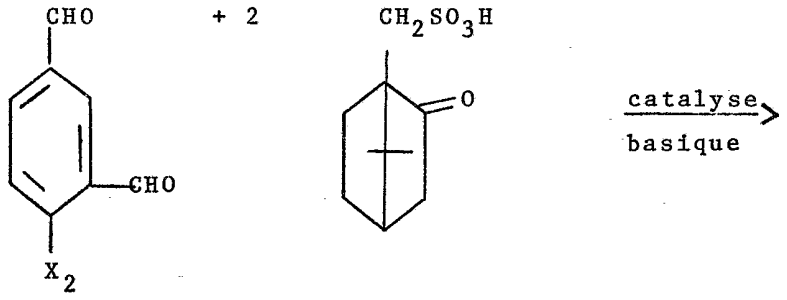


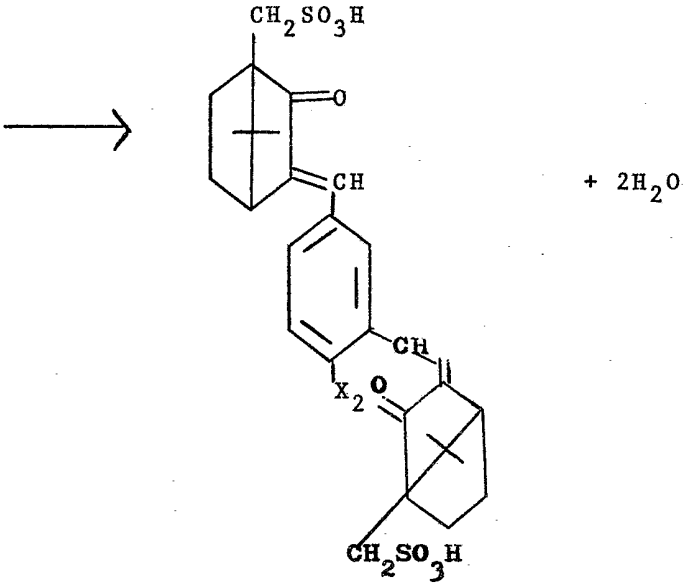
β) si $X_2 = Z_1$

On applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire celui de formule :


CH2SO3H
O
CH
X3
CHO

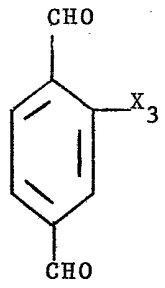
γ) si $X_3 = Z_1$


CHO
+ 2
CH2SO3H
O
CHO
X2
catalyse
basique


CH2SO3H
O
CH
+ 2H2O
CH
X2
O
CH2SO3H

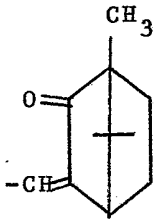
δ) si $X_2 = Z_1$

On applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire l'aldéhyde téréphtalique de formule :



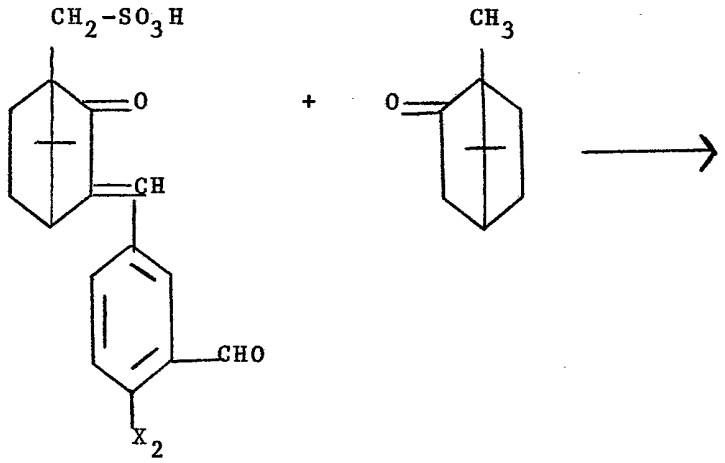
Ces réactions (α, β, γ, δ) peuvent s'effectuer dans un solvant anhydre, de préférence aprotique, en présence d'une base organique telle qu'un alcoolate alcalin ou d'une base minérale comme un amidure ou un hydrure alcalin, en éliminant l'eau formée. Dans certains cas, il est également possible de travailler dans un solvant non miscible à l'eau en présence de solutions aqueuses de soude ou de potasse.

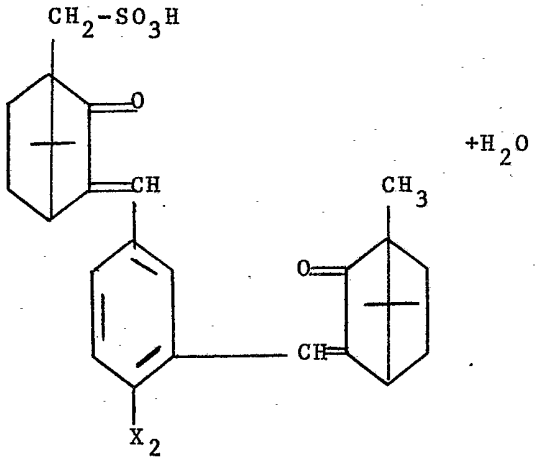
3°) X_2 ou X_3 a la valeur Z_2 =



L'acide sulfonique de départ peut être préparé selon les procédés ci-après :

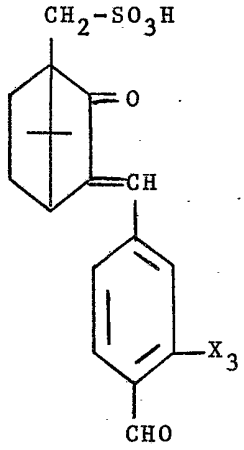
α) si $X_3 = Z_2$



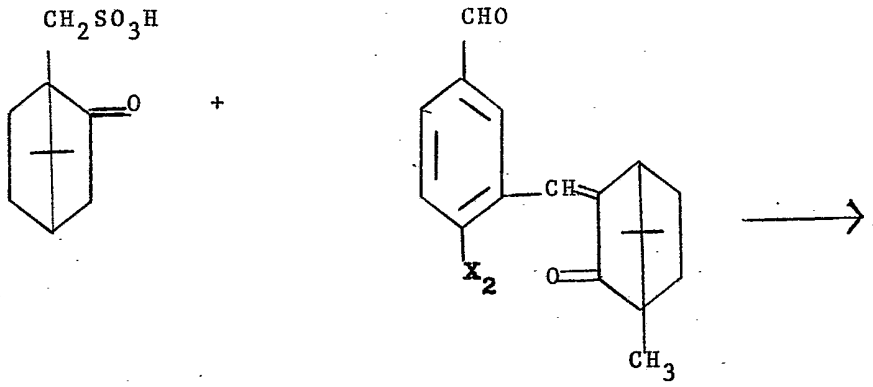


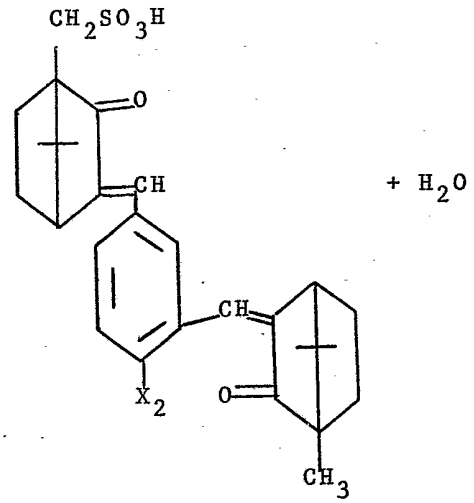
β) si $X_2 = Z_2$

On applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire celui de formule :



γ) si $X_3 = Z_2$

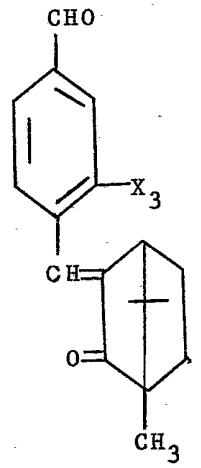




+ H_2O

δ) si $X_2 = Z_2$

On applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire celui de formule :



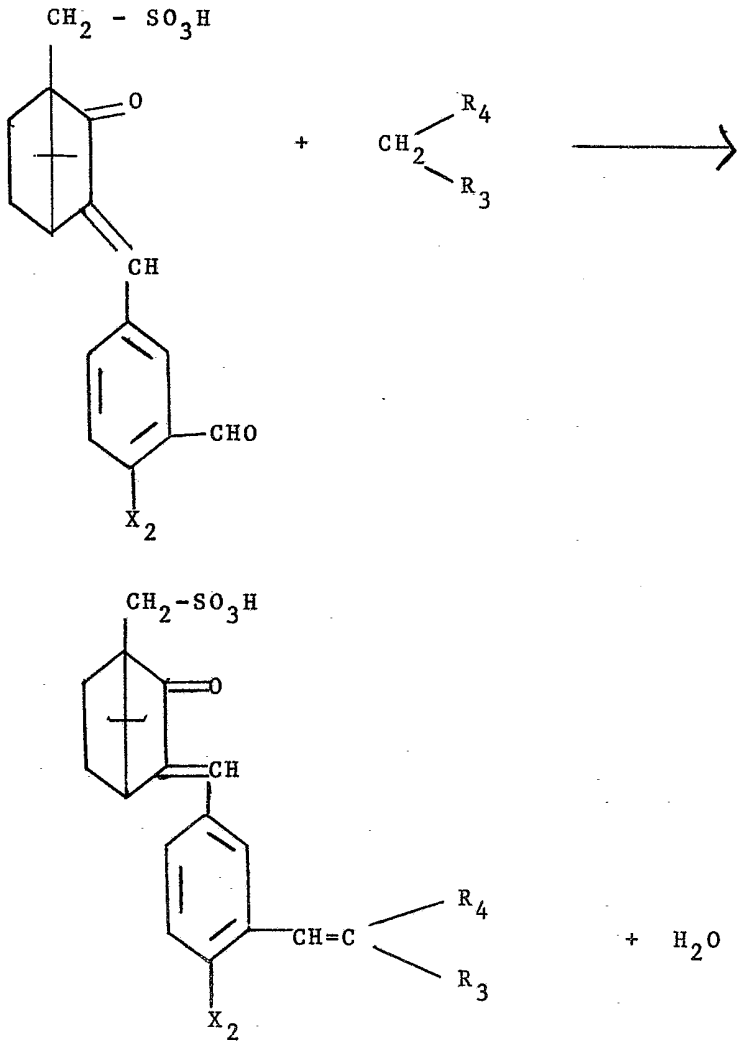
Les réactions ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) peuvent se faire dans un solvant anhydre, de préférence aprotique, en présence d'une base organique telle qu'un alcoolate alcalin ou d'une base minérale comme un amidure ou un hydrure alcalin, en éliminant l'eau formée. Dans certains cas, il est également possible de travailler dans un solvant non miscible à l'eau en présence de solutions aqueuses de soude ou de potasse.

4°) X_2 ou X_3 a la valeur

$$Z_3 = -CH = C \begin{matrix} \nearrow R_4 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$$

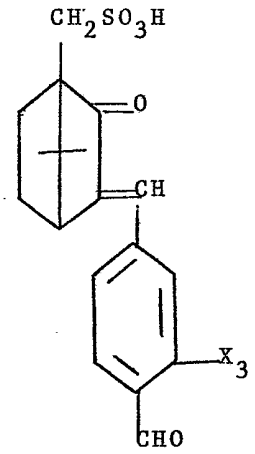
L'acide sulfonique de départ est préparé selon le schéma réactionnel suivant :

α) $X_3 = Z_3$



β) $X_2 = Z_3$

on applique le même procédé que ci-dessus en utilisant comme composé intermédiaire celui de formule :



Il correspond à la formation classique d'un dérivé d'acide cinnamique à partir d'un aldéhyde aromatique et d'un dérivé d'acide malonique.

La présente invention a également pour objet les compositions contenant au moins un composé de formule (I) dans un milieu cosmétique et qui peuvent être utilisées comme compositions protectrices de l'épiderme humain ou comme compositions antisolaires.

Lorsque les compositions selon l'invention sont utilisées comme compositions destinées à protéger l'épiderme humain contre les rayons ultraviolets, elles peuvent se présenter sous les formes les plus diverses habituellement utilisées pour ce type de composition et notamment sous forme de solutions, de lotions, d'émulsions telles qu'une crème ou un lait, de gels, ou sont conditionnées en aérosols ou en bâtonnets solides.

Elles peuvent contenir les adjuvants cosmétiques habituellement utilisés dans ce type de composition tels que des épaississants, des adoucissants, des humectants, des surgraissants, des émollients, des mouillants, des tensioactifs, des conservateurs, des antimousses, des parfums, des huiles, des cires, des colorants et/ou des pigments ayant pour fonction de colorer la composition elle-même ou la peau, ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique.

Le composé de formule (I) est présent notamment dans des proportions en poids comprises entre 0,25 et 2% par rapport au poids total de la composition.

Comme solvant de solubilisation, on peut utiliser une huile, une cire, un monoalcool, un polyol ou leurs mélanges. Les monoalcools ou polyols particulièrement préférés sont l'éthanol, l'isopropanol, le propylèneglycol ou la glycérine.

Une forme de réalisation de l'invention est une émulsion sous forme de crème ou de lait protecteurs comprenant en plus du composé de formule (I), des alcools gras, des alcools gras éthoxylés, des esters d'acides gras ou des triglycérides d'acides gras, des acides gras, de la lanoline, des huiles naturelles et synthétiques, des cires, en présence d'eau.

Une autre forme de réalisation est constituée de lotions telles que les lotions oléoalcooliques à base d'alcools inférieurs tels que l'éthanol, ou de glycols tels que le propylèneglycol et/ou de polyols tels que la glycérine, et d'esters d'acides gras ou de triglycérides d'acides gras.

La composition cosmétique de l'invention peut également être un gel oléoalcoolique comprenant un ou plusieurs alcools inférieurs tels que l'éthanol, le propylèneglycol ou la glycérine et un épaississant, en présence d'huile.

Lorsque les compositions selon l'invention sont utilisées comme compositions cosmétiques antisolaires, elles contiennent au moins un composé de formule (I) qui peut être éventuellement associé à un autre filtre solaire spécifique du rayonnement UV-B ou du rayonnement UV-A. On peut donc ainsi obtenir une formulation filtrant l'ensemble des rayons UV-B et UV-A. Les filtres liposolubles selon l'invention sont utilisés particulièrement avantageusement dans les compositions antisolaires car, du fait de leur caractère non ionique, ils sont compatibles aussi bien avec des filtres anioniques qu'avec des filtres cationiques. Cette propriété est très avantageuse car on peut associer au filtre liposoluble de l'invention un filtre hydrosoluble anionique ou cationique. On répartit ainsi dans une émulsion deux agents filtrants, l'un dans la phase huileuse et l'autre dans la phase aqueuse, ce qui a pour effet d'augmenter le pouvoir filtrant de la composition finale.

A titre de filtres solaires filtrant les rayons UV-B, on peut citer les filtres hydrosolubles tels que les dérivés du benzylidène camphre décrits dans les brevets français 2 199 971, 2 236 515, 2.282.426 et 2 383 904 de la demanderesse et plus particulièrement le méthylsulfate de 4-(2-oxo-3-bornylidène-méthyl phényltriméthyl ammonium, les sels de l'acide 4-(2-oxo-3-bornylidène méthyl)benzène sulfonique, de l'acide 2-méthyl-5-(2-oxo-3-bornylidèneméthyl)benzènesulfonique et de l'acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique.

Les composés selon l'invention peuvent également être associés à des filtres UV-B constitués par des composés liposolubles ou par des huiles ayant des propriétés filtrantes telles qu'en particulier l'huile de café. A titre de filtres solaires UV-B lipophiles, on peut citer les dérivés de l'acide salicylique tel que le salicylate de 2-éthylhexyle, le salicylate d'homomenthyle, les dérivés de l'acide cinnamique tels que le p-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle, le p-méthoxycinnamate de 2-éthoxyéthyle, les dérivés de l'acide p-aminobenzoïque tels que le p-aminobenzoate d'amyle, le p-diméthylaminobenzoate de 2-éthyl hexyle, les dérivés de benzophénone tels que la 2-hydroxy 4-méthoxybenzophénone, la 2,2'-dihydroxy 4-méthoxybenzophénone, les dérivés du camphre tels que le 3-(4'-méthylbenzylidène)camphre associé éventuellement au 4-isopropyldibenzoylméthane ou le 3-benzylidènecamphre.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être associés à des filtres UV-A parmi lesquels on peut citer les dérivés du dibenzoylméthane tels que ceux décrits dans les demandes de brevet français 2.440.933 et allemand 2.544.180.

Il est entendu que la liste de filtres solaires utilisés en association avec les composés (I) selon l'invention qui est indiquée ci-dessus n'est pas limitative.

Les compositions anti-solaires selon l'invention peuvent se présenter sous forme de solutions, lotions, émulsions telles qu'une crème ou un lait, sous forme d'huiles, de gels gras ou oléoalcooliques, ou être conditionnées en aérosols ou en bâtonnets solides. Elles peuvent contenir les adjuvants cosmétiques susmentionnés habituellement utilisés dans ce type de compositions.

Les compositions antisolaires contiennent généralement 0,5 à 15% en poids de composé (I).

La présente invention vise également un procédé de protection des compositions cosmétiques colorées ou non consistant à incorporer à ces compositions une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) à titre d'agent de protection contre les rayons ultraviolets.

Ces compositions peuvent être constituées par des compositions capillaires telles que les laques pour cheveux, les lotions de mise en plis éventuellement traitantes ou démélantes, les shampooings, les shampooings colorants, par des produits de maquillage tels que les vernis à ongles, les crèmes de traitement pour l'épiderme, les fonds de teint, les bâtons de rouge à lèvres, ainsi que par toute autre composition cosmétique pouvant présenter du fait de ses constituants, des problèmes de stabilité à la lumière au cours du stockage.

Les composés selon l'invention peuvent également être incorporés dans différentes matières organiques et notamment les matières plastiques en vue de les protéger contre le rayonnement ultraviolet.

L'invention a donc également pour objet un procédé de protection desdites matières organiques contre les rayons ultra-violets.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs ci-après.

A titre de composés (I) selon l'invention, on peut citer par exemple les composés des exemples 1 à 13 dont le mode d'obtention et diverses caractéristiques (aspect, longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption (λ_{max}), coefficient d'absorption molaire (ε) et analyse élémentaire) sont indiqués dans le tableau ci-après.

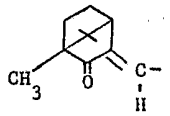
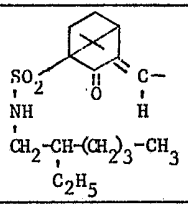
Exemples	X_1	X_2	X_3	Mode opérat.	Aspect	Absorption U.V.	Analyse élémentaire
1	$-SO_2-NH-CH_2-CH(C_2H_5)-(CH_2)_3-CH_3$	H	H	A	huile	λ max = 295 nm (Miglyol) (ε = 20.750)	Th : C:69,60, H:8,58, N:3,25 S: 7,42 Tr : C:69,68, H:8,70, N:3,20 S:7,29
2	$-SO_2NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$	H	H	A	cire	λ max = 292 nm (CH_2Cl_2) (ε = 21.860)	Th : C:65,34, H:7,92, N:6,93 S: 7,92 Tr : C:65,37, H:7,86, N:7,00 S:7,98
3	H	$-SO_2NH-CH_2-CH(C_2H_5)-(CH_2)_3-CH_3$	H	B	huile	λ max = 294 nm (CH_2Cl_2) (ε = 26.700)	Th : C:69,60, H:8,58, N:3,25 S:7,42 Tr : C:70,18, H:8,75, N:3,24, S:7,42
4	$-SO_2-N(C_6H_5)(C_4H_9)$	CH_3	H	A	huile	λ_{max} = 304 nm (CH_2Cl_2) (ε = 21.900)	Th : C:72,26, H:7,53, N:3,01 S:6,88 Tr : C:72,25, H:7,82, N:2,68 S:6,34
5	H	$-SO_2NH(CH_2)_8CH=CH(CH_2)_7CH_3$	H	B	huile	λ max = 293 nm (CH_2Cl_2) (ε = 26.940)	Th : C:73,81, H:9,67, N:2,46 O:8,44, S:5,62 Tr : C:73,81, H:9,96, N:2,17 O:8,68, S:5,39
6	$-SO_2NH(CH_2)_{15}CH_3$	H	H	A	cire	λ max=293 nm (CH_2Cl_2) (ε = 20.348)	Th : C:72,93, H:9,76, N:2,37 S:5,89 Tr : C:72,81, H:9,75, N:2,47 S:5,46

2588757

Exemples	X_1	X_2	X_3	Mode opérat.	Aspect	Absorption U.V.	Analyse élémentaire
7	H	$-SO_2N(CH_2-CH_2-OH)_2$	H	B	huile	λmax = 294 nm (CH_2Cl_2) (ε = 24.230)	Th : C:61,92, H:7,13, N:3,44 S:7,86 Tr : C:62,34, H:7,56, N:3,74 S:7,31
8	H	CH_3	$-SO_2NH-CH_2-CH(C_2H_5)-(CH_2)_3-CH_3$	B	huile	λmax = 290 nm (CH_2Cl_2) (ε = 20.615)	Th : C:70,11, H:8,76, N:3,15 O:10,79, S:7,19 Tr : C:70,30, H,8,91, N:2,89 O:10,83, S:7,07
9	$-SO_2NH(CH_2)_3OCH_3$	CH_3	H	A	solide blanc F=98-100°C	λmax = 304 nm (CH_2Cl_2) (ε = 24.900)	Th : C:65,19, H,7,65, N:3,46 O:15,80, S:7,90 Tr : C:65,42, H:7,58, N:3,94, O,15,62, S:7,61
10	$-SO_2NH-CH_2-CH(C_2H_5)-(CH_2)_3-CH_3$	OCH_3	H	A	huile	λmax=320 nm (CH_2Cl_2) (ε = 25.000)	Th : C:67,68, H:8,46, N:3,04 O:13,88, S:6,94 Tr : C:68,01, H:8,41, N:3,42 O:13,56, S:6,60
11	H	CH_3	$SO_2NH-C_2H_5$	B	solide blanc F=148-150°C	λmax = 290 nm (CH_2Cl_2) (ε = 21.760)	Th : C:66,48, H:7,48, N:3,88 O:13,30, S:8,86 Tr : C:66,64, H:7,62, N:4,01 O:13,32, S:8,41

Miglyol : Triglycérides d'acides gras en C_8-C_{12}

2529887

Exemples	X_1	X_2	X_3	Mode opérat.	Aspect	Absorption U.V.	Analyse élémentaire
12	$-SO_2-NH-CH_2-$ $-CH-(CH_2)_3-CH_3$ C_2H_5		H	C	solide jaune pâle F=75°C	λ max = 340 nm (CH_2Cl_2) (ε = 37.700)	Th : C:72,85, H:8,60, N:2,36 O:10,79, S:5,40 Tr : C:73,01, H:8,55, N:2,42 O:10,70, S:5,25
13	$-SO_2-NH-CH_2-$ $-CH-(CH_2)_3-CH_3$ C_2H_5		H	D	solide jaune pâle F=165°C	λ max = 342 nm (CH_2Cl_2) (ε = 41.000)	Th : C:67,35, H:8,67, N:3,57 O:12,24, S:8,16 Tr : C:67,40, H:8,55, N:3,21 O:12,67, S:7,70

2529387

Les modes opératoires A à D utilisés pour la préparation des composés des exemples 1 à 13 sont explicités ci-après.

Mode opératoire A

1°) Préparation du sel de sodium de l'acide 3-benzylidène 10-campho sulfonique

Dans un réacteur de 4 litres, on introduit

348 g d'acide camphosulfonique

80 ml de méthanol

2 l de toluène anhydre

puis sous agitation et rapidement, on ajoute :

167 g de méthylate de sodium

Le mélange exothermique s'échauffe et est maintenu à 85-90°C pendant 30 min.

On refroidit alors à 65°C, on introduit goutte à goutte 159g de benzaldéhyde (environ 40 min) et on porte à reflux 3 heures.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, versé dans 3 litres d'eau fortement agitée et le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour obtenir 334 g de composé attendu (Rendement = 65%).

2°) Préparation du chlorure de l'acide 3-benzylidène 10-campho sulfonique

Dans un réacteur de 2 litres, on introduit

330g du composé précédent et

208 g de pentachlorure de phosphore.

Le mélange solide est porté à 80°C sous agitation jusqu'à prise en masse. Le solide est ensuite hydrolysé, filtré, lavé plusieurs fois à l'eau froide et séché sous vide.

On obtient 303 g de composé attendu (rendement = 93%).

Dosage du chlore par $AgNO_3$: 2,98 meq/g (théorie : 2,95 meq/g).

3°) Préparation du N-(2-éthylhexyl) 3-benzylidène 10-campho sulfonamide

Dans un réacteur de 4 litres, on introduit

300 g de chlorure d'acide précédent

2 l de chlorure de méthylène anhydre

115 g de 2-éthylhexylamine (ou 0,9 mole d'une des amines

entrant dans la préparation des exemples du tableau) et

225 g de triéthylamine.

Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant 1 heure.

Le chlorhydrate de triéthylamine est filtré et la phase organique est lavée à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, de nouveau à l'eau, séchée et concentrée sous vide.

Le produit est alors séché à 100°C sous vide de façon à obtenir 334 g d'une huile épaisse correspondant au produit attendu (rendement = 87%).

Pour la préparation des composés des exemples 4, 9 et 10 on utilise comme produit de départ le sel de sodium de l'acide 3-(p-méthyl ou méthoxy-benzylidène) 10-camphosulfonique.

Mode opératoire B

1°) Préparation du chlorure de l'acide 4-(3'-méthylidène camphre)benzène sulfonique

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 40g de sel de sodium de l'acide 4-(3'-méthylidènecamphre)benzène sulfonique et

12 g de pentachlorure de phosphore.

Le mélange poudreux est porté à 80°C sous agitation jusqu'à solidification.

Après retour à température ambiante, on ajoute 300ml d'eau glacée. Le solide est sorti du réacteur, broyé, lavé plusieurs fois à l'eau froide puis séché sous vide à température ambiante.

On obtient 39,4 g de chlorure d'acide attendu (rendement = 99%).

Dosage du chlore par $AgNO_3$: 2,97 meq/g (théorie = 2,95 meq/g.

2°) Préparation du N-(2-éthylhexyl)4-(3'-méthylidène-camphre)benzène sulfonamide

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit :

39 g du chlorure d'acide précédent

300 ml de chlorure de méthylène anhydre

15,4 g de 2-éthylhexylamine (ou 0,11 mole d'une des amines entrant dans la préparation des exemples du tableau).

40 ml de triéthylamine,

Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant 1 heure.

Le chlorhydrate de triéthylamine est alors filtré, la phase organique est lavée à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, de nouveau à l'eau, séchée et concentrée sous vide.

Le produit est séché sous vide à 100°C de façon à obtenir 44,9 g de produit attendu (rendement = 89%).

Pour la préparation des composés des exemples 8 et 11, on utilise comme produit de départ le sel de sodium de l'acide 2-méthyl, 5-(3'-méthylidène camphre)benzène sulfonique.

Mode opératoire C

1°) Préparation de l'acide téréphtalylidène-3,3'-dicamphosul sulfonique-10

Dans un ballon à trois tubulures de 3 litres équipé, on place :

134 g de 4'-formyl-3-benzylidène camphre

1350 ml de toluène sec

116 g d'acide 10 dl-dicamphosulfonique

22 g de soude en pastilles

Le mélange est chauffé au reflux pendant 1 heure en séparant l'eau formée à l'aide d'un apareil de Dean-Stark (18 ml). La solution est refroidie et versée dans 3 litres d'éther isopropylique. Le précipité est essoré, lavé à l'éther isopropylique et séché.

Le composé obtenu est dissous dans 2 litres d'acétone à chaud, acidifié par 25 ml d'acide chlorhydrique concentré. Les sels minéraux qui précipitent sont filtrés et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris avec 1 litre d'éther isopropylique, filtré et séché sous vide. On obtient 191 g du composé recherché (Rendement = 79%).

2°) Préparation du chlorure de l'acide téréphtalylidène-3,3' dicamphosulfonique-10

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 120 g (0,249 mole) d'acide téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonique-10 et 57 g de pentaclorure de phosphore. On chauffe sur bain d'huile à 140°C puis 180°C. Le mélange réactionnel devient sirupeux. On verse dans un mortier. Après refroidissement et broyage, on ajoute

de la glace. On filtre, lave à l'eau et sèche. On obtient 122 g de chlorure d'acide.

3°) Préparation du N-(2-éthylhexyl)téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonamide-10

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 500 cm3 de dichlorométhane sec et 50 g de chlorure d'acide obtenu ci-dessus. On ajoute 16,3 cm3 de 2-éthyl-hexylamine, puis 15,1 g de triéthylamine. On maintient pendant 2 heures entre 25 et 30°C puis on verse le mélange réactionnel sur 300 cm3 d'eau. La phase organique obtenue est lavée à l'acide chlorhydrique 1N puis à l'eau jusqu'à pH 6-7. Après séchage sur sulfate de soude, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant le dichlorométhane comme solvant.

On obtient 30 g de produit solide jaune pâle après évaporation du solvant.

Mode opératoire D

1°) Préparation de l'acide téréphtalylidène-3,3'-dicampho sulfonique-10,10'

A une suspension de 464,8 g (2 moles d'acide 10-dl-camphosulfonique dans 4 litres de toluène, et 0,2 litre de méthanol, on ajoute 223 g (2 moles) de méthylate de sodium à 97%, puis on porte au reflux pendant 30 minutes.

On ajoute ensuite sous azote en 2 heures une solution de 134,2 g (1 mole) d'aldéhyde téréphtalique dans 1 litre de mélange toluène/ méthanol 90/10. On maintient au reflux pendant 1 heure puis on refroidit à température ambiante.

Le toluène est soutiré et le produit est repris par 1,5 litre d'eau et 1,5 litre d'acide chlorhydrique à 35%. On porte au reflux pendant 1 heure en distillant le toluène résiduel.

Après concentration du milieu et refroidissement, on filtre, lave à l'acide chlorhydrique 6N et on sèche sous vide à 80°C, puis à 100°C. On obtient 395 g du composé recherché.

2°) Préparation du dichlorure de l'acide téréphtalylidène-3,3 dicamphosulfonique-10,10'

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 90 g (0,16 mole) d'acide téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonique-10,10' et 66,6 g de pentachlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures

à 60-65°C puis ajoute 37 g de pentachlorure de phosphore. On poursuit le chauffage pendant encore 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante.

Le mélange réactionnel est coulé lentement dans un mélange de glace et d'eau. On filtre, puis on lave à l'eau et on sèche. On obtient 90 g de dichlorure d'acide.

3°) Préparation du di-N-2-éthylhexyl téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonamide-10,10'.

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 500 cm3 de dichlorométhane sec et 89 g de dichlorure d'acide obtenu ci-dessus. On ajoute 50 cm3 de 2-éthyl-hexylamine. Le mélange réactionnel devient homogène. On coule goutte à goutte 84 cm3 de triéthylamine. Après 1 heure de réaction, on filtre le chlorhydrate de triéthylamine. La phase organique est lavée jusqu'à pH acide par de l'acide chlorhydrique 1N, puis par cinq fois 500 cm3 d'eau. Après séchage de la phase organique, le disulfonamide est obtenu par évaporation du solvant. On obtient 78 g de produit solide jaune pâle.

Les filtres (I) selon l'invention peuvent être introduits dans les compositions cosmétiques suivantes.

EXEMPLE 14

Crème solaire

Composé de l'exemple 1	3 g
Méthylsulfate de 4-(2-oxo-3-bornylidène méthyl) phényl triméthylammonium	2 g
Alcools gras polyoxyéthylénés	7 g
Triglycérides d'acides gras	30 g
Monostéarate de glycérol	2 g
Huile de silicone	1,5 g
Alcool cétylique	1,5 g
Conservateur, parfum q.s.	
Eau déminéralisée q.s.p.	100 g

Cette émulsion est préparée selon les techniques usuelles le composé de l'exemple 1 étant dissous dans la phase grasse, le méthylsulfate de 4(2-oxo-3 bornylidène méthyl)phényl triméthyl-ammonium étant dissous dans la phase aqueuse.

EXEMPLE 15

Lotion oléo-alcoolique solaire

On mélange les composés suivants, en chauffant éventuellement vers 40-45°C pour homogénéiser :

Composé de l'exemple 2	4 g
Ethanol à 96°	47,5 g
Parfum q.s.	
Triglycérides d'acides gras en C_8-C_{12} q.s.p.	100 g

EXEMPLE 16

Gel solaire gras

Composé de l'exemple 3	2,5 g
4-méthoxy 4'-tert.butyl dibenzoylméthane vendu sous le nom de "PARSOL 1789" par la Sté GIVAUDAN	1,5 g
Beurre de cacao	5 g
Antioxydant	0,05 g
Silice	10 g
Triglycérides d'acides gras en C_8-C_{12} q.s.p.	100 g

Ce gel est obtenu en chauffant les corps gras vers 40-45°C puis en ajoutant la silice sous vive agitation et enfin les filtres.

Le composé de l'exemple 3 peut être remplacé par le composé de l'exemple 8.

EXEMPLE 17

Huile solaire

On mélange les ingrédients suivants en chauffant éventuellement vers 40-45°C pour homogénéiser :

Composé de l'exemple 5	5 g
Beurre de cacao	2,5 g
Antioxydant, parfum q.s.	
Triglycérides d'acides gras en C_8-C_{12} q.s.p.	100 g

EXEMPLE 18

Lait solaire

Composé de l'exemple 6	2 g
Composé de l'exemple 10	1,5 g
Alcool cétylstéarylique	2 g
Alcool cétylique	2 g

Triglycérides d'acides gras en C_8-C_{12}	20 g
Lanoline	4 g
Acide stéarique	0,5 g
Huile de silicone	0,3 g
Carbopol 934 (acide polyacrylique réticulé vendu par la Sté GOODRICH CHEMICAL)	0,15 g
Triéthanolamine	0,2 g
Conservateur, parfum	q.s.
Eau déminéralisée	q.s.p. 100 g

Ce lait solaire est préparé de la même façon que la crème solaire de l'exemple 14.

EXEMPLE 19

Crème de jour protectrice

Composé de l'exemple 1	0,5 g
PARSOL 1789	0,3 g
Triglycérides d'acides gras (C_8 à C_{12})	31 g
Monostéarate de glycérol	6 g
Acide stéarique	2 g
Alcool cétylique	1,2 g
Lanoline	4 g
Propanediol	2 g
Triéthanolamine	0,5 g
Conservateurs, parfum	q.s.
Eau déminéralisée	q.s.p. 100 g

Cette composition est préparée de la même façon que la crème solaire de l'exemple 14.

On peut remplacer le composé de l'exemple 1, par les composés des exemples 10 ou 11.

EXEMPLE 20

Crème de jour protectrice

Stéarate de glycérol auto-émulsionnable	3 g
Alcool cétylique	0,5 g
Alcool stéarylique	0,5 g
Huile de vaseline	12 g
Huile de sésame	10 g
Acide stéarique	3 g

Composé de l'exemple 1	1 g
Glycérine	5 g
Paraoxybenzoate de méthyle	0,3 g
Eau déminéralisée q.s.p.	100 g

EXEMPLE 21

Crème hydradante protectrice

Lanolate de magnésium	3 g
Alcool de lanoline	5 g
Huile de vaseline	27 g
Vaseline	15 g
Composé de l'exemple 1	2 g
Conservateurs	q.s.
Parfum	q.s.
Eau déminéralisée q.s.p.	100 g

EXEMPLE 22

Crème pour les mains protectrice

Tween 60 (Atlas) = monolaurate de sorbitan oxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène	2 g
Alcool cétylique	1 g
Myristate d'isopropyle	3 g
Huile de vaseline	7 g
Huile de silicone	7 g
Composé de l'exemple 5	2 g
Carbopol 940 (Goodrich Chemical)	0,3 g
Triéthanolamine	0,3 g
Conservateurs	q.s.
Parfum	q.s.
Eau déminéralisée q.s.p.	100 g

EXEMPLE 23

Crème de jour protectrice

Composé de l'exemple 12	0,5 g
Compose de l'exemple 1	0,5 g
Stéarate de glycérol auto-émulsionnable	3 g
Alcool cétylique	0,5 g
Alcool stéarylique	0,5 g
Huile de vaseline	12 g

Huile de sésame		10 g
Acide stéarique		3 g
Glycérine		5 g
Parahydroxybenzoate de méthyle		0,3 g
Eau déminéralisée	q.s.p.	100 g

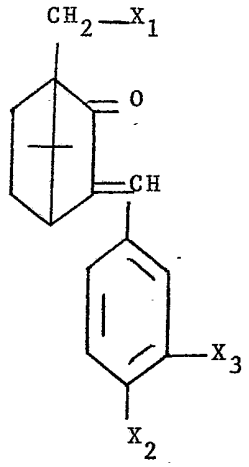
EXEMPLE 24

Crème hydratante protectrice

Composé de l'exemple 13		0,8 g
3-(4'-méthyl-benzylidène)camphre		0,5 g
Lanolate de magnésium		3 g
Alcool de lanoline		5 g
Huile de vaseline		27 g
Vaseline		15 g
Conservateurs et parfum	q.s.	
Eau déminéralisée	q.s.p.	100 g.

REVENDICATIONS

1. Sulfonamides dérivés du 3-benzylidène camphre ayant la formule générale

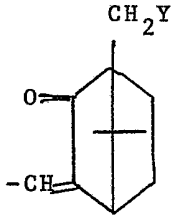


(I)

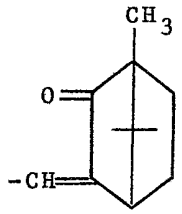
dans laquelle X_1 désigne un atome d'hydrogène ou le radical Y;
X_2 désigne un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou un radical Y ou Z;
X_3 désigne un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle ou alcoxy en C_1-C_4 ou un radical Y ou Z;
ou bien X_2 ou X_3 forment ensemble un groupe alkylène dioxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone;

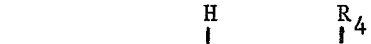
Y désigne le radical $-SO_2-N\begin{cases}R_1\\R_2\end{cases}$

dans lequel
R_1 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle en C_1-C_4;
R_2 désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alcényle linéaire ou ramifié, cycloalkyle, aryle ou aralkyle, ces différents radicaux contenant 1 à 20 atomes de carbone et pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, alcoxy ou dialkylamino,
R_1 et R_2 ne pouvant désigner simultanément un atome d'hydrogène;
Z désigne un groupement :

Z_1 = 

où Y a la signification mentionnée ci-dessus

ou Z_2 

ou Z_3 = 

où R_3 désigne un atome d'hydrogène, un radical -CN ou $-COR_5$;

R_4 désigne un radical $-COR_6$

dans lesquels R_5 et R_6, identiques ou différents, sont des groupements alcoxy ou alkylamino en C_1-C_{20};

à la condition que l'un des symboles X_1, X_2 et X_3 soit différent des deux autres et que

a) lorsque X_1 désigne un atome d'hydrogène,

X_2 et X_3 soient différents entre eux et ne puissent pas prendre les valeurs Z_2 et Z_3, l'un des deux ayant obligatoirement la valeur Y ou Z_1;

b) lorsque X_1 a la valeur Y

X_2 et X_3 soient différents de Y et ne puissent prendre simultanément la valeur Z_1 ou Z_2 ou Z_3.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que lorsque X_1 désigne un atome d'hydrogène et X_3 a la valeur Y, X_2 est différent d'un atome d'hydrogène.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que X_1 a la valeur Y, X_2 désigne un atome d'hydrogène, le radical méthyle ou méthoxy et X_3 désigne un atome d'hydrogène.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi le N-(2-éthylhexyl)3-benzylidène 10-camphosulfonamide, le N-3-(N',N'-diméthylamino)propyl 3-benzylidène 10-campho sulfonamide, le N-hexadécyl 3-benzylidène

10-camphosulfonamide, le N,N-(phényl, n-butyl) 3-(4'-méthyl) benzylidène 10-camphosulfonamide, le N-(3-méthoxypropyl) 3-(4'-méthyl)benzylidène 10-camphosulfonamide et le N-(2'-éthyl-hexyl) 3-(4'-méthoxy)benzylidène 10-camphosulfonamide.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que X_1 désigne un atome d'hydrogène, X_2 a la valeur Y et X_3 est un atome d'hydrogène.

6. Composé selon la revendication 5, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi le N-(2-éthylhexyl) 4-(3'-méthylidènecamphre) benzène sulfonamide, le N-(9-octadécylen-1-yl) 4-(3'-méthylidènecamphre) benzène sulfonamide et le N,N-(2-hydroxyéthyl) 4-(3'-méthylidènecamphre) benzène sulfonamide.

7. Composé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que X_1 désigne un atome d'hydrogène, X_3 a la valeur Y et X_2 désigne un groupe méthyle.

8. Composé selon la revendication 7, caractérisé par le fait qu'il est le N-(2-éthylhexyl) 3-(3'-méthylidènecamphre)benzène sulfonamide ou le N-éthyl 3-(3'-méthylidènecamphre)benzène sulfonamide.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que X_1 a la valeur Y, X_2 a la valeur Z_1 ou Z_2 et X_3 est un atome d'hydrogène.

10. Composé selon la revendication 9, caractérisé par le fait qu'il est le N-(2-éthylhexyl)téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonamide-10 ou le di-N-(2-éthylhexyl)téréphtalylidène-3,3'-dicamphosulfonamide-10,10'.

11. Composition caractérisée par le fait qu'elle contient comme agent de protection contre les rayons UV, au moins un sulfonamide dérivé du 3-benzylidène camphre de formule (I) selon la revendication 1, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

12. Composition cosmétique selon la revendication 11, se présentant sous forme de composition anti-solaire, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,5 à 15% en poids de composé de formule (I).

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient outre le composé de formule (I),

d'autres filtres solaires hydrosolubles ou liposolubles ayant une action filtrante vis-à-vis des rayons UV-B tels que les dérivés du camphre, l'huile de café, les dérivés de l'acide salicylique, les dérivés de l'acide cinnamique, les dérivés de l'acide p-amino-benzoïque, les dérivés de benzophénone ou d'autres filtres solaires filtrant les rayons UV-A tels que les dérivés du dibenzoylméthane.

14. Composition cosmétique selon la revendication 11, se présentant sous forme de composition protectrice de l'épiderme humain, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,25 à 2% en poids de composé de formule (I).

15. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un adjuvant cosmétique choisi parmi les épaississants, les adoucissants, les surgraissants, les émollients, les humectants, les mouillants, les tensio-actifs, les conservateurs, les anti-mousses, les parfums, les huiles, les cires, les colorants et/ou les pigments.

16. Procédé de protection de l'épiderme humain contre les rayons ultraviolets, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, en une quantité efficace, au moins un composé de formule (I) défini dans la revendication 1.

17. Procédé de protection d'une composition cosmétique contre les rayons UV, caractérisé par le fait qu'on incorpore à cette composition une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1.

18. Procédé de protection de matières organiques, notamment de matières plastiques, contre les rayons UV, caractérisé par le fait qu'on incorpore auxdites matières une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1.